

17-18 aprile 1993 - Milano - CONVEGNO B.A.E.F. - BASTAMIANTO

Relatore: Dr. Berrino Franco, Direttore della Divisione di Epidemiologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

AMIANTO E TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE

La relazione fra amianto e carcinomi del tubo digerente è nota fin dai primi grandi studi prospettici sui lavoratori delle miniere e della coibentazione, seguiti poi dagli studi sui lavoratori della manifattura di prodotti in amianto e cemento-amianto e sui cantieri navali. La prima segnalazione risale al 1964 [1]. L'argomento è stato trattato in varie sintesi e revisioni della letteratura scientifica [2-7]; ad esse faremo riferimento per semplicità mentre citeremo estesamente solo gli studi non considerati in queste revisioni. Questa nota riguarda essenzialmente gli studi epidemiologici ma è bene ricordare che gli studi sperimentali non danno molto supporto alla cancerogenicità dell'amianto per il tubo digerente. La somministrazione di amianto di ogni tipo per via inalatoria o intrapleurica o intraperitoneale causa tumori del polmone o, rispettivamente, della pleura e del peritoneo, in molte specie di roditori [4], anche se sono necessarie dosi molto più alte rispetto alle dosi cancerogene nell'uomo; per via orale, invece, l'amianto non ha generalmente causato un aumento di tumori maligni, ma in uno studio sui ratti la somministrazione per via orale di amianto crisotilo ha prodotto una maggiore incidenza di polipi adenomatosi del grosso intestino (9 su 250 contro 3 su 254 nei controlli non trattati) [6]. Poiché i polipi adenomatosi sono precursori abituali dei carcinomi intestinali sia nel ratto sia nell'uomo, se gli studi sperimentali non dimostrano la cancerogenicità dell'amianto per i tumori gastroenterici non sono però incompatibili con tale effetto. Gli studi sull'uomo, invece, forniscono, come vedremo, una forte evidenza di cancerogenicità.

La tavola seguente, tratta dalla revisione di letteratura pubblicata nel 1984 dal Consiglio Nazionale delle Ricerche degli Stati Uniti [2], riassume i risultati sulla mortalità per tumori dell'apparato digerente riscontrata negli studi in cui l'associazione fra amianto e carcinoma polmonare era ben evidente (con un rischio relativo superiore a 2). La ragione di questa scelta è che là dove si è potuto evidenziare una chiara relazione con il carcinoma polmonare è verosimile che l'esposizione all'amianto fosse di intensità e durata sufficiente a causare anche altri effetti biologici; la relazione causale fra amianto e carcinoma polmonare, infatti, è ben documentata e non suscita contestazioni. L'obiettivo della tavola è quindi di verificare se nei lavoratori esposti a dosi sufficienti per causare il carcinoma del polmone ci fosse anche un eccesso di tumori dell'apparato digerente. Nella tavola il termine Rischio Relativo esprime il rapporto fra numero di decessi per tumore dell'apparato digerente effettivamente osservati fra i lavoratori e il numero che ci si sarebbe potuti attendere se questi si fossero ammalati come la popolazione generale.

Tipo di amianto, settore produttivo e referenza bibliografica	Casi osservati	Casi attesi	Rischio relativo
Crisotilo, Miniera (Nicholson '79)	10	9,5	1,1
Crisotilo, Manifattura (Dement '83)	13	9,9	1,3
Amosite, Manifattura (Seidman '79)	28	22,7	1,2
Misto, Manifattura, uomini (Newhouse '79)	40	34,0	1,2
Misto, Manifattura, donne (Newhouse '79)	20	10,2	2,0
Misto, Manifattura (Peto '77)	16	15,7	1,0
Misto, Manifattura (Henderson '79)	55	39,9	1,4
Misto, Manifattura (Finkelstein '83)	4	2,5	1,6
Misto, Coibentazione (Selikoff '79)	43	15,0	2,9
Misto, Coibentazione (Selikoff '79)	94	59,4	1,6
Misto, Coibentazione (Elmes '77)	13	2,2	5,9
Misto, Cantieri navali (Puntoni '79)	74	58,6	1,3

In tutti gli studi sui lavoratori dell'amianto in cui c'era un eccesso di tumori del polmone, il numero di casi di tumori del tubo digerente era superiore all'atteso. In totale, sommando gli studi summenzionati, erano stati osservati 410 casi di tumori dell'apparato digerente mentre ne erano attesi solamente 237,5, con un rischio, quindi, superiore all'atteso del 73% .

Negli studi da cui non emergeva una chiara evidenza di eccesso di rischio per il cancro polmonare, invece, la relazione con i tumori dell'intestino talvolta era presente talvolta no; questi studi sono però di difficile interpretazione perché verosimilmente, in alcuni di essi, l'esposizione all'amianto era troppo bassa, o troppo breve, perché ne risultasse un effetto biologico evidenziabile; in alcuni casi inoltre è possibile che lo studio non sia stato correttamente pianificato o analizzato.

Negli anni successivi furono pubblicati altri studi su coorti di lavoratori esposti con risultati analoghi. Citiamo, dalla revisione della letteratura fatta da Doll e Peto alcuni anni dopo [3], lo studio della Newhouse (1985) sui lavoratori della coibentazione, dove il rischio di cancro dl polmone era di 2,5 e quello di tumori dell'apparato digerente di 1,4 (basato su 67 casi osservati), e quello di Peto et al. (1985) su lavoratori esposti in varie occupazioni, con un rischio per il polmone pari a 3,1 nei maschi e 2,1 nelle femmine e per i tumori dell'apparato digerente pari a 1,3 in entrambi i sessi (basato su 24 casi nei maschi e 15 nelle femmine); citiamo inoltre, dalla revisione di letteratura del supplemento 7 delle Monografie IARC sul rischio cancerogeno per l'uomo delle sostanze chimiche [4], gli studi di Kolonel et al.(1985) e di Sanden et al. (1985), che evidenziano un rischio doppio di tumori del tubo digerente nei lavoratori dei cantieri navali, i lavori di Musk et al. (1986) e di Botha et al. (1986), che evidenziano

un eccesso di rischio per i lavoratori esposti all'amianto blu (crocidolite), e il lavoro di Liddel et al. (1984) sui lavoratori delle miniere di amianto crisotilo del Québec.

Lo studio sui minatori del crisotilo in Canada è stato uno dei pochi a studiare come cambia il rischio di tumori intestinali in rapporto alla dose [8]. L'analisi è stata condotta stimando la dose, in termini di esposizione cumulativa, per i lavoratori deceduti e per un opportuno gruppo di controllo costituito da un campione dei lavoratori sopravvissuti; la dose veniva calcolata moltiplicando il numero di fibre/ml caratterizzanti le varie mansioni per il numero di anni di attività fino a 9 anni prima della morte (Liddel et al. 1984). Le stime del n. di fibre/ml erano grossolane, per cui non è possibile estrapolarne i livelli di rischio ad altre situazioni lavorative, ma erano legittime per confrontare condizioni di esposizione diverse all'interno dello studio. I risultati, espressi nei termini di quanto è maggiore il rischio per gli esposti alle varie dosi indicate (Rischio Relativo, RR) rispetto a un ipotetico rischio pari a 1 per gli esposti alla dose più bassa, sono stati i seguenti (fra parentesi è indicato il numero di decessi osservati):

Sede del tumore	Dose cumulativa {(fibre/ml) x anni}			
	Bassa (<100)	Media (-1000)	Alta (-3000)	Molto alta (>3000)
Polmone, RR	1	1,3	2,3	2,5
(n. di casi)	90	75	52	28
Esofago o stomaco, RR	1	0,8	0,9	4,0
(n. di casi)	74	45	16	19
Colon o retto, RR	1	1,0	2,2	2,0
(n. di casi)	43	28	10	7

Questi risultati confermano che, per valutare se l'amianto è associato a un rischio elevato di tumori dell'apparato digerente, è meglio limitarsi gli studi che hanno effettivamente riscontrato un rischio elevato di carcinoma polmonare, altrimenti si potrebbe concludere ad una mancanza di effetto mentre invece sussiste una relazione causale. Ciò non implica che per basse dosi non vi sia alcun eccesso di rischio; implica soltanto che può essere difficile evidenziarlo statisticamente. Si consideri, inoltre, che nella tavola precedente la categoria di riferimento non è costituita da non esposti bensì da esposti a basse dosi; quale fosse il rischio effettivo di questi ultimi non era possibile misurare.

Citiamo, infine, dalla relazione di Terracini sul rischio da amosite [5], lo studio sui lavoratori della fabbrica di Paterson, nel New Jersey, che forniva materiali per coibentazione alla marina, fra i quali si contarono 52 decessi per carcinoma polmonare contro 10,1 attesi, 4 decessi per tumori delle prime vie aerodigestive contro 1,6 attesi, 4 per tumori gastrici contro 1,4 attesi, 11 per tumori intestinali (colon e

retto) contro 3,7 attesi (Seidman et al. 1986); lo studio sulla fabbrica di cartoni isolanti di Uxbridge, nel Regno Unito, in cui a fronte di un eccesso di tumori polmonari (61 osservati contro 29 attesi) non si osservò che un modestissimo eccesso non statisticamente significativo di tumori dell'apparato digerente (6 decessi osservati contro 4,4 attesi per il cancro del colon, $RR=1,4$, e 4 osservati contro 3,2 attesi per il cancro del retto, $RR=1,2$) (Acheson et al., 1984); lo studio delle miniere d'oro sotterranee di Lead, nel South Dakota, in cui la roccia era molto ricca di amosite, e fra i cui lavoratori fu riscontrato un eccesso di tumori respiratori ma anche di tumori gastrointestinali (23 decessi osservati contro 14,5 attesi) (McDonald et al. 1978); lo studio della fabbrica di materiale isolante a base di carbonato di magnesio e amosite della Val di Ledro, in provincia di Trento, in cui si osservarono 10 decessi per tumori del polmone contro 4,2 attesi e 21 decessi per tumori dell'apparato digerente contro 8,6 attesi (Parolari et al. 1987).

Una revisione della letteratura più recente [7], analizzando congiuntamente gli studi in cui il rischio di carcinoma polmonare era superiore a due, ha confermato che il rischio di tumori dell'apparato digerente è significativamente superiore nei lavoratori dell'amianto rispetto alla popolazione generale (Rischio relativo = 1,61); l'incertezza statistica di questa stima può essere espressa affermando che ci sono 95 probabilità su cento che il rischio sia compreso nell'intervallo 1,34-1,93 : ciò sta ad indicare che una proporzione compresa fra un quarto e la metà dei casi verificatisi nei lavoratori esposti è attribuibile all'amianto, cioè non si sarebbero verificati in assenza di esposizione.

L'esatta sede anatomica dei tumori insorgenti nell'apparato digerente non è stata specificata in tutti gli studi; specialmente gli studi più piccoli, infatti, hanno raggruppato, nella presentazione dei risultati, tutto l'apparato digerente in un'unica categoria, oppure hanno isolato gli organi che più frequentemente sono sede di tumori (ad es. lo stomaco, il grosso intestino, l'esofago) e hanno raggruppato gli altri. Il dettaglio delle presentazioni è comunque sufficiente a documentare con chiara evidenza il rischio sia per i tumori dell'intestino (colon e retto) sia per quelli dello stomaco e dell'esofago. I tumori del fegato sono risultati più frequenti in una serie di studi ma *non* si può escludere che in alcuni casi si trattasse di metastasi da tumori gastrointestinali. Un certo eccesso di tumori del pancreas è stato segnalato nel grande studio condotto da Selikoff et al. sui coibentatori americani (23 decessi riconosciuti come dovuti a cancro del pancreas dopo una accurata revisione della documentazione clinica contro 17,5 attesi in base alle statistiche correnti di mortalità) [3] e nello studio italiano sui lavoratori dell'amosite (due decessi osservati, di cui uno confermato istologicamente, contro meno di 0,5 attesi) [9]; non si può escludere pertanto, anche se queste cifre non sono statisticamente significative, che l'amianto causi anche tumori del pancreas. Per quanto concerne i tumori delle prime vie digestive si rimanda alla revisione [15]: esiste una discreta evidenza di cancerogenicità soprattutto per i tumori dell'ipofaringe.

Gli studi citati finora sono di tipo prospettico (detti anche studi di coorte), cioè studi in cui i lavoratori esposti all'amianto vengono seguiti nel tempo per verificare se si ammalano di più della popolazione generale. A partire dagli anni '80 sono comparsi nella letteratura scientifica anche una serie di studi cosiddetti "retrospettivi", o studi casi-controlli, in cui si è verificato se la frequenza di esposizione all'amianto nella storia professionale di malati con tumore dell'intestino (i casi) fosse uguale o maggiore rispetto alle storie professionali di persone sane di riferimento (i controlli). Quando questi studi sono condotti correttamente, quando cioè includono pressoché tutti i casi che si manifestano in una data popolazione in un dato tempo, e i controlli sono un campione rappresentativo della popolazione in cui si sono verificati i casi, e la storia professionale di entrambi è accuratamente ricostruita, essi sono altrettanto informativi degli studi prospettici. Possono anzi essere ancora più informativi perché possono tener conto di eventuali fattori di confusione, ad es. le abitudini dietetiche, che, se diversamente frequenti nelle diverse professioni, potrebbero mascherare il rischio o, al contrario, far apparire rischi che in realtà non esistono. Un ulteriore vantaggio è che questi studi riguardano casi di tumore ben documentati clinicamente, mentre gli studi prospettici talvolta non si basano che sulla diagnosi riportata sul certificato di morte.

La relazione fra amianto e carcinomi intestinali è stata chiaramente riscontrata in tre studi casi controlli [10-12]. Il più recente di questi studi [12] è particolarmente interessante perché ha potuto controllare accuratamente, nell'analisi statistica, per i principali fattori di rischio noti per i tumori intestinali: l'alimentazione ricca di carne e la vita sedentaria. Il rischio da amianto evidenziato in questi studi è un po' più alto rispetto a quanto riscontrato negli studi prospettici; nello studio [12] ad es. il rischio relativo era pari a 1,8 (limiti di confidenza 0,9-3,6 per il cancro del colon e 2,2 (limiti di confidenza 1,0-4,7) per il cancro del retto.

Due studi casi-controlli [13-14], invece, entrambi condotti dagli stessi ricercatori nella stessa popolazione, non hanno riscontrato alcuna associazione. In questi studi, però, l'esposizione veniva giudicata in base ad un'unica domanda (a casi e controlli veniva chiesto se erano mai stati esposti all'amianto), senza procedere ad un'anamnesi professionale completa. Questo metodo è notoriamente inaffidabile perché molti lavoratori, pur ricordando talvolta il nome commerciale dei prodotti usati, non ne conoscono la composizione, nè sono stati informati se c'è amianto negli oggetti su cui operano. Un esempio tipico è quello dei lavoratori della manutenzione (elettricisti, meccanici, idraulici), che spesso rispondono di non aver mai lavorato con amianto pur essendo esposti. Questo fenomeno è ben evidente anche negli studi sulla relazione fra amianto e cancro del laringe, dove gli studi basati sulla domanda diretta tendono ad essere negativi, mentre quelli in cui le storie professionali vengono interpretate con l'aiuto di esperti dei vari settori industriali sono positivi [15]. E' stato sostenuto che l'eccesso di tumori dell'apparato digerente riscontrato negli studi prospettici sui lavoratori dell'amianto

potrebbe essere solo apparente e dovuto ad errori di diagnosi; si sarebbe trattato non di carcinomi del tubo digerente ma di metastasi di tumori del polmone e soprattutto di tumori maligni del peritoneo (mesoteliomi), un tempo non facilmente differenziabili da altre neoplasie addominali [3]. In effetti in alcuni studi in cui la diagnosi riportata sul certificato di morte è stata controllata con tutta la documentazione patologica disponibile sono stati riscontrati errori di questo tipo [3], ma anche in questi casi l'errore non giustificava tutto l'eccesso di rischio evidenziato. Inoltre, se l'errore era possibile per i tumori addominali esso era del tutto improbabile per i tumori dell'esofago, anch'essi riscontrati in eccesso nei lavoratori esposti. Oggi la questione può essere considerata risolta in quanto sono stati pubblicati studi in cui le diagnosi di tumore dell'intestino sono ben documentate con esami istologici. Lo studio prospettico della Val di Ledro è particolarmente importante, a questo riguardo, perché gran parte dei tumori dell'apparato digerente risultarono confermati istologicamente, in particolare 3 su 5 carcinomi dell'esofago e 3 su 4 carcinomi del retto, per cui l'eccesso risulterebbe significativo anche se non si tenesse conto dei casi senza verifica istologica [9]. L'inconsistenza della critica dell'errore diagnostico risulta poi evidente dalla conferma che gli studi prospettici sulla esperienza di morte dei lavoratori esposti hanno ottenuto dagli studi casi-controlli [10-12].

La plausibilità biologica dell'associazione causale è stata recentemente corroborata dal riscontro, in microscopia elettronica, di fibre di crisotilo e di amosite nella parete intestinale di lavoratori dell'amianto ammalatisi di carcinoma del colon [16] e dal chiarimento del meccanismo con il quale le fibre favoriscono lo sviluppo di specie ossidanti capaci di danneggiare il DNA delle cellule degli organi in cui si trovano [17].

In conclusione esiste una forte evidenza epidemiologica che l'amianto, sia esso anfibolo (amosite e crocidolite) o crisotilo, causi tumori a livello dell'intero apparato digerente, con rischi dell'ordine di 1,5-2 volte superiori rispetto alla popolazione generale. Fra i tumori di questo tipo che si verificano nei lavoratori esposti è probabile che almeno un terzo (nel caso dei tumori dell'intestino più verosimilmente circa la metà) siano dovuti all'amianto.

BIBLIOGRAFIA

1. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC: Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA*, 188:22-26, 1964.
2. Committee on Nonoccupational Health Risks of Asbestiform Fibers: Asbestiform fibers nonoccupational health risks. National Research Council. National Academy Press, Washington, 1984.
3. Doll R, Peto J: Other asbestos-related neoplasms. In: Antman K and Aisner J, eds: *Asbestos-related malignancies*, Grune & Stratton, Orlando, 1986.
4. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Suppl. 7, Lyon, 1987.
5. Terracini B: Synthesis and evaluation of toxicological scientific data regarding amosite in comparison with those which are available for crocidolite. Final Report to the European Community (Prot. n. 07783), Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino, 1987.
6. National Toxicology Program: Toxicology and carcinogenesis studies of chrysotile asbestos (CAS No.12001-29-5) in F344/N rats (Feed studies). NIH Publ. No.84-2505, NTP-TR249 Research Triangle Park, NC, 1985.
7. Frumkin H, Berlin J: Asbestos exposure and gastrointestinal malignancies: review and metaanalysis. *Am J Ind Med*, 14:79-95, 1988.
8. Liddel FDK, Thomas DC, Gibbs GW, McDonald JC: Fiber exposure and mortality from pneumoconiosis, Respiratory and abdominal malignancies in chrysotile production. *Ann Acad Med Singapore*, 13(suppl):340-344, 1984.
9. Parolari G, Merler E, Bertazzi PA, Zocchetti C, Carnevale F, Berrino F: Gli effetti dell'esposizione ad amianto amosite fra gli ex lavoratori di una fabbrica di coibenti. In Parolari G et al.: *Il rischio neoplastico da amianto nei luoghi di lavoro e negli ambienti di vita*. Bi & Gi Editori, Verona 1987.
10. Hardell L: Relation of soft -tissue sarcoma, malignant lymphoma and colon cancer to phenoxy acids, chlorophenols and other agents. *Scand J Work Environ Health*, 7:119-130, 1981.
11. Fredriksson M, Bengtsson N, Hardell L, Axelson O: Colon cancer, physical activity, and occupational exposures. *Cancer*, 63:1838-42, 1989.
12. Gherardsson de Verdier m, Plato N, Steineck G, Peters JM: Occupational exposure and cancer of the colon and rectum. *Am J Ind Med*, 22:291-303, 1992.
13. Peters RK, Garabrant DH, Yu Mc: A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res*, 49:5459-68, 1989.
14. Garabrant,DH, Peters RK, Homa DM: Asbestos and colon cancer: Lack of associacion in a large case control study. *Am J Epidemiol* 135:843-53, 1992.
15. Berrino F: Occupational factors of upper respiratory tract cancer. In: Hirsh A, Goldberg M, Martin JP, Masse R, Eds: *Prevention of respiratory diseases*, Marcel Dekker, New York, 1993.
16. Erlich A, Gordon RE, Dikman SH: Carcinoma of the colon in asbestosexposed workers: analysis of asbestos content in colon tissue. *Am J Ind Med*, 19:629-636, 1991.
17. Pezerat H: The surface activity of mineral dusts and the process of oxidative stress. In: Brown RC et al: *Mechanism in fiber carcinogenesis*, Plenum Press, New York, 1991.